



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 36 344.7

Anmeldetag: 08. August 2002

Anmelder/Inhaber: Bruker Daltonik GmbH, Bremen/DE

Bezeichnung: Ionisieren an Atmosphärendruck für
massenspektrometrische Analysen

IPC: H 01 J 49/10

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wehner'.

Wehner

Ionisierung an Atmosphärendruck für massenspektrometrische Analysen

Die Erfindung betrifft die Ionisierung von Analytmolekülen bei Atmosphärendruck durch Sprühen oder Laserdesorption mit Einwirkung von elektrischen Feldern, Primärionen, Photonen oder Elektronen und die effiziente Einfädelung der Ionen in das Massenspektrometer.

5 Stand der Technik

In der massenspektrometrischen Analytik biochemischer Polymere, beispielsweise in der Proteomik, in der Genotypisierung, in der Metabolomik (der Untersuchung und Messung metaboler Prozesse), haben sich in den letzten 10 bis 15 Jahren zwei Ionisierungsverfahren durchgesetzt: die matrixunterstützte Laserdesorption (MALDI) von vorwiegend festen Proben, 10 die auf Probenträgerplatten präpariert sind, und das Elektrosprühen (ESI) bei Atmosphärendruck von Proben, die in Flüssigkeiten gelöst sind. Das Elektrosprühen kann relativ einfach mit Separationsverfahren für Gemischkomponenten, wie Flüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Kapillarelektrophorese (CE) gekoppelt werden. Die früher nur im Vakuum verwendete Laserdesorption kann inzwischen ebenfalls an Atmosphärendruck benutzt werden, 15 was die Probenzuführung einfacher macht. MALDI zeichnet sich durch einen hohen Probendurchsatz aus, dabei müssen die Analytsubstanzen möglichst durch vorgeschaltete Separationsverfahren getrennt sein.

Es hat sich inzwischen eine ganze Familie von Ionisierungsverfahren an Atmosphärendruck entwickelt, die unter der Abkürzung API (atmospheric pressure ionization) zusammengefasst 20 wird. Zum originalen Elektrosprühen kommt ein pneumatisches Sprühen durch konzentrische Kapillaren hinzu, das mit einer Photionisierung durch UV-Strahlung genügender Energie (APPI = atmospheric pressure photo ionization) gekoppelt wird oder mit einer chemischen Ionisierung durch Primärionen, die in Corona-Entladungen erzeugt werden (APCI = atmospheric pressure chemical ionization). Mitgerechnet wird auch die erwähnte matrixunterstützte 25 Laserdesorption an Luft (AP-MALDI), wobei hier kein Sprühvorgang beteiligt ist.

Alle Ionisierungsverfahren bei Atmosphärendruck sind durch die Bildung einer Ionisierungswolke charakterisiert, die sich mit dem Umgebungsgas bewegen lässt, und in der die Analyt- 30 ionen teils schon bei der Bildung der Wolke enthalten sind oder aber nach Bildung der Wolke durch intermediäre Prozesse (chemische Ionisierung, Tröpfchentrocknung, Photoionisierung) gebildet werden. Die Ionen müssen für alle diese Verfahren aus dieser mehr oder weniger ausgedehnten Wolke herausgeführt und sollen mit möglichst hoher Ausbeute in das Massenspektrometer überführt werden.

Beim originalen Elektrosprühen liegt zwischen dem Ende einer Metallkapillare und einer Gegenelektrode, die einen Abstand von etwa 20 bis 50 Millimeter voneinander haben, eine 35 Spannung von mehreren Kilovolt an. Eine polarisierbare Flüssigkeit in der Kapillare – meist Wasser, manchmal mit Beimischungen organischer Lösemittel wie Methanol oder Acetonitril,

– wird dabei unter der Wirkung des elektrischen Feldes am Ende der Kapillare dielektrisch polarisiert und zu einem Konus ausgezogen, dem sogenannten Taylor-Konus. An der Spitze dieses Konus kann die Oberflächenspannung der Flüssigkeit der ziehenden Kraft des hier konzentrierten elektrischen Feldes nicht mehr standhalten, daher reißen hier kleine Tröpfchen ab, die wegen der dielektrischen Polarisierung der Flüssigkeitsoberfläche elektrisch aufgeladen sind. Die elektrische Aufladung besteht im Falle positiver Tröpfchen aus Protonen, die wiederum aus der Dissoziation der Sprühflüssigkeit stammen. (Wasser ist bekanntlich unter Normalbedingungen $\text{pH} = 7$ zu 10^{-7} Teilen in H^+ und OH^- dissoziiert).

Die geladenen Tröpfchen fliegen unter der Wirkung des inhomogenen elektrischen Feldes zunächst stark beschleunigt von der Spitze weg, werden aber im umgebenden Gas, meist geheiztem Stickstoff als Trocknungsgas, schnell abgebremst. Es entsteht hier als Ionisierungswolke eine Sprühwolke mit relativ festem Umriss, die jedoch einerseits mit der Gasbewegung driftet und deren geladene Teilchen andererseits durch äußere elektrische Felder aus der Wolke herausbewegt werden können.

Im heißen Trocknungsgas verdunstet Flüssigkeit aus den Tröpfchen. Es ist anzunehmen, dass zuerst das organische Lösemittel verdampft. Mit kleiner werdenden Durchmessern der dann wässrigen Tröpfchen steigt deren Dampfdruck, da die so genannte Koordinationszahl der Moleküle an der Oberfläche abnimmt. Die Koordinationszahl gibt die Anzahl der nächsten Nachbarn an, diese bestimmt die Bindung des Oberflächenmoleküls an das Tröpfchen und damit den Dampfdruck. Das schnelle Verdampfen der Flüssigkeit führt aber auch die Gefahr herbei, dass die Tröpfchen durch die Verdunstungskühlung einfrieren, wodurch ein weiteres Trocknen stark verlangsamt wird.

Ist das Tröpfchen stark geladen, so werden die Ladungen durch Coulombsche Abstoßung an die Oberfläche getrieben. Ihre gegenseitige Abstoßung erhöht den Dampfdruck für geladene Teilchen, es werden so beispielsweise protonierte Wassermoleküle (H_3O^+) ausgestoßen. Theoretische Betrachtungen zeigen, dass es auch zu Abschnürungen und dann Abtrennung kleinerer Tröpfchen kommt. Alle diese Vorgänge werden durch ein Einfrieren der Tröpfchen stark behindert, wenn nicht sogar verhindert.

Befinden sich in den Tröpfchen einige größere Moleküle, die regelmäßig durch Protonierung (oder Deprotonierung im Falle umgekehrter Polarität der Sprühspannung) leichter geladen (ionisiert) werden als die Moleküle der Flüssigkeit, so werden nach vollständiger Verdampfung der Flüssigkeit die größeren Moleküle in ionisierter Form zurückbleiben. Die ionisierten Moleküle migrieren dabei unter der Wirkung des elektrischen Feldes durch den bekannten Prozess der "Ionenmobilität" weiter auf die Gegenelektrode oder auf andere Elektroden in ihrer Nähe zu, sie können durch die Formung der elektrischen Felder gelenkt und schließlich durch eine feine Wandöffnung oder durch eine Transferkapillare in das Vakuumsystem eines Massenspektrometers überführt werden.

7

In bisher kommerziell erhältlichen Elektrosprüh-Ionenquellen befindet sich die Sprühwolke nur drei bis fünf Zentimeter von der Eingangsöffnung der elektrisch anziehend beschalteten Transferkapillare entfernt. Diese bringt die Ionen in Neutralgas eingehüllt ins Vakuum des Massenspektrometers. Wegen der kurzen Entfernung wird nur ein Teil der Tröpfchen getrocknet; ein Teil der nicht getrockneten Tröpfchen werden mit in die Transferkapillare und damit ins Vakuum gerissen, ein weiterer Teil schlägt sich um den Eingang der Transferkapillare herum auf dieser nieder.

Das Abreißen der Tröpfchen vom Taylorkonus an der Spitze der Sprühkapillare findet, abhängig vom Nachschub der Flüssigkeit in der Kapillare, mit 10^5 bis 10^8 Tröpfchen pro Sekunde außerordentlich häufig statt, so daß gewöhnlich ein kontinuierlicher Ionenstrom entsteht. Der Nachschub wird durch eine sehr gleichmäßig arbeitende Pumpe, meist eine Spritzenpumpe, aufrechterhalten. Die Pumpen der Flüssigkeitchromatographen können verwendet werden.

Die größeren Moleküle werden bei diesem Vorgang meist nicht nur einfach geladen, sondern vielfach. Die mittlere Ladungszahl ist umso größer, je größer das Molekül ist, wobei es eine breite Verteilung der Ladungszahlen gibt. Als grobe Faustregel gilt, dass pro 1000 bis 1500 atomaren Masseneinheiten die mittlere Ladungszahl etwa um eine Ladungseinheit steigt. Die Ladung hängt aber auch stark von der Faltungsstruktur der Biopolymere ab. Große, denaturierte (entfaltete) Biomolekül-Ionen mit Massen von einigen Zehntausend atomaren Masseneinheiten können durchaus 10- bis 50-mal geladen sein. Im Bereich der Peptide mit fünf bis zwanzig Aminosäuren (Massenbereich von etwa 600 bis 2400 Masseneinheiten) treten meist die doppelt geladenen Ionen am häufigsten auf, die Verteilung erstreckt sich hier von einfach bis fünffach geladenen Ionen. Die Ladung ist regelmäßig eine Protonierung, nicht eine Ionisierung durch Elektronenverlust, also eine Bindung mit geladenen Wasserstoffatomen H^+ . Daher hängt die Ionisierung auch stark von der Wasserstoff-Ionen-Konzentration (also vom pH-Wert) der versprühten Lösung ab.

Die Tröpfchen haben beim Elektrosprühen mit metallenen Sprühkapillaren anfangs einen sich selbst einstellenden Durchmesser von einem halben bis zu zwei Mikrometern, gegeben durch Dielektrizitätskonstante, pH-Wert, Viskosität, Leitfähigkeit, Flußrate und Oberflächenspannung der Flüssigkeit. Gelegentlich werden auch größere Tröpfchen abgegeben. Das Elektrosprühen ist nicht immer stabil, es treten manchmal Schwebungszustände auf, die zu unregelmäßiger Tröpfchenbildung und einem stark schwankenden Ionenstrom führen. Für Flüsse in der Größenordnung von einem Mikroliter pro Minute hat sich der Einsatz eines koaxial zugeführten Versprühgases zur Stabilisierung des Sprühens bewährt ("gasunterstütztes Sprühen"). Alle kommerziell hergestellten Elektrosprüh-Ionenquellen arbeiten heute mit gasunterstütztem Sprühen (siehe dazu z. B. A. C. Hirabayashi und Y. K. Hirabayashi, EP 0

762 473 A2 oder J. L. Bertsch et al. WO 97/28 556 A1). Das zugeführte Sprühgas hat starke Einwirkungen auf die Form der Ionisierungswolke, deren Umfang und Länge vergrößert wird.

Eine stabile Betriebsweise wird darüberhinaus durch die oben genannten Eigenschaften der Sprühflüssigkeit bestimmt. Häufig ist nur in relativ schmalen Toleranzbereichen dieser

5 Parameter ein stabiles Sprühen möglich. Daher hat sich bereits für chromatographische Mikrosäulen, die nur einen geringen Flüssigkeitsstrom liefern, wie auch für die Kapillarelektrophorese die Zuführung einer zusätzlichen Flüssigkeit bewährt, die coaxial zugemischt wird. Die Zusatzflüssigkeit kann das Sprühen stabilisieren, da durch die zusätzliche Flüssigkeit pH-Werte und andere Parameter unabhängig von den Parameterwerten in der chromatographischen Säule eingestellt werden können. Es wird aber dadurch auch die Konzentration
10 des Analyten herabgesetzt.

Um zumindest die größeren Tröpfchen von der Transferkapillare fernzuhalten, hat es sich bewährt, den Sprühkegel nicht direkt auf die Eingangsöffnung zu richten, sondern unter Einhalten eines größeren Winkels zwischen Sprühkapillare und Transferkapillare den Sprüh-
15 kegel an der Eingangsöffnung vorbei zu blasen (J. A. Apffel et al., US 5,750,988). Der Abstand wird so gewählt, dass die Sprühwolke im umgebenden Gas in der verlängerten Achse der Transferkapillare, etwa drei bis fünf Zentimeter von deren Öffnung entfernt, durch Reibung im umgebenden Gas zum Halten kommt (das Halten ist relativ zum Gasfluss zu verstehen). Die größeren Tröpfchen fliegen dann unter Wirkung ihrer Trägheit weiter und verfehlen
20 die Transferkapillare. Die Ionen und die geladenen Tröpfchen der Sprühwolke werden durch ein elektrisches Feld quer aus der Sprühwolke zur Transferkapillare gezogen, dabei teilweise getrocknet, dort vom Saugtrichter vor der Kapillarenöffnung erfasst und durch viskose Mitnahme (Gasreibung) in die Kapillare eingezogen. Dabei kann durch geeignete Felder und Ausnutzung der Ionenmobilität eine Konzentrierung der Ionen vor der Transferkapillare erreicht werden (beispielsweise durch konzentrische, halbkugelförmige Netze: E. W. Sheehan et al., US02/0 011 560 A1).

Die Transferkapillare ist in der Regel durch eine Lochblende abgeschirmt, die zur Führung des heißen Trocknungsgases und zur Formung des elektrischen Feldes dient. Das Trocknungsgas wird so geleitet, dass es am Eingang der Transferkapillare vorbei zur Sprühwolke
30 strömt. Das elektrische Feld zwischen Ionisierungswolke, Lochblende und Transferkapillare soll die Ionen aus der Sprühwolke durch das entgegenströmende Gas zum Eingang der Transferkapillare führen. Dabei wird häufig in Kauf genommen, dass auch Tröpfchen in die Transferkapillare mitgerissen werden; diese werden in der Transferkapillare hydrodynamisch fokussiert und erreichen das Vakuumsystem. Der Schaden wird dann im Vakuumsystem beim
35 Weiterleiten der Ionen zu heilen versucht (siehe z. B. A. Mordehai und S. E. Buttrill, US 5,818,041 und WO 97/30 469 A1)

Wie oben schon angedeutet, werden heute statt des Elektrosprühens für die Ionisierung auch andere Prinzipien angewendet, die für andere Klassen von Analytsubstanzen ihre Meriten haben. So kann das Sprühen rein pneumatisch ohne ein elektrisches Ziehfeld Tröpfchen erzeugen, die dann allerdings nicht geladen sind. Die Moleküle können dann in den Tröpfchen oder nach dem Verdampfen der Flüssigkeit durch Reaktion mit Primärionen aus einer Corona-Entladung ionisiert werden. Diese Methode wird mit APCI bezeichnet (atmospheric pressure chemical ionization, siehe z. B. Y. Takada et al., US 5,877,495 und Y. Takada et al., US 6,121,608). Die Moleküle können aber auch, wie aus der Ionenmobilitätsspektrometrie bekannt, durch UV-Strahlung mit einer Photonenenergie der Größenordnung von sieben bis zehn Elektronenvolt ionisiert werden, man spricht dann von APPI (atmospheric pressure photo ionization).

Besondere Ausführungen des Elektrosprühens betreffen Apparaturen für besonders niedrige Flussraten beim Sprühen. Durch sehr feine Kapillarspitzen können Flussraten von nur einigen zehn Nanolitern pro Minute eingehalten werden. Diese „Nanosprühen“ genannten Ausführungsformen bilden Tröpfchen von nur etwa 100 bis 200 Nanometern Durchmesser aus. Der Sprühstrahl kann dann aus einer Entfernung von etwa zwei Millimetern direkt in die Öffnung der Transferkapillare gerichtet werden, es treten dabei keine Aufladungen auf. Die Tröpfchen verdampfen anscheinend auf dem Weg durch die Transferkapillare vollständig.

Bei der erst jüngst kommerziell eingeführten matrixunterstützten Laserdesorption an Atmosphärendruck (AP-MALDI) entsteht durch den Laserlichtschuss ebenfalls eine Ionisierungswolke aus pulsformig verdampfter Probe. Die Ionisierungswolke besteht zunächst nur aus Matrixdampf mit ebenfalls in die Gasphase gepusteten Analytmolekülen. Ein nur sehr kleiner Teil in der Größenordnung von einem hundertstel Prozent der Moleküle oder weniger ist ionisiert. Diese Wolke vermischt sich rasch mit Umgebungsgas. Die Matrix muss hier nicht die Ionisierung übernehmen, wie es im Vakuum erforderlich ist, es sind auch andere Verfahren bekannt geworden, die die Ionisierung von der Desorption abtrennen (J. Franzen und C. Köster, US 5,663,561). Bei diesem Ionisierungsverfahren brauchen im Prinzip keine Tröpfchen getrocknet zu werden, aber es ist ebenso wie bei Sprühverfahren wünschenswert, die Ionen mit hoher Ausbeute ins Vakuum des Massenspektrometers zu überführen. Auch ist es wünschenswert, mehr Analytmoleküle als bisher zu ionisieren.

Für die Untersuchung der Ionen aus der Ionisierungswolke lässt sich im Prinzip jede Art von Massenspektrometer einsetzen, wenn die Ionenerzeugung genügend kontinuierlich gemacht werden kann. Es kommen sowohl die klassischen Sektorfeld-Spektrometer, wie auch Quadrupolspektrometer in Frage, beide Arten auch in Tandem-Anordnung, um MS/MS-Untersuchungen vornehmen zu können.

Flugzeitmassenspektrometer brauchen eine Ausspaltung des quer eingeschossenen Ionenstrahls, können dann aber auch vorteilhaft genutzt werden. Die Ausbeute der zur Messung

gelangenden Ionen ist hier höher als bei den als Filter für jeweils eine einzige gemessene Masse wirkenden Sektorfeld- oder Quadrupol-Spektrometern.

Sowohl bei kontinuierlicher wie auch bei diskontinuierlicher Ionenerzeugung sind die speichernden Massenspektrometer besonders günstig, wie Quadrupol-Ionenfallen oder Ionen-
5 Cyclotron-Resonanz-Geräte. Diese Geräte sind insbesondere auch für die Aufnahme von Tochter- oder Enkelionenspektren geeignet, da in ihnen auf mehrere bekannte Weisen einzelne Ionensorten selektiert und fragmentiert werden können.

Obwohl besonders die Elektrosprüh-Ionenquellen eine Entwicklungszeit von vielen Jahren hinter sich haben und eine Vielzahl kommerziell hergestellter Ionenquellen auf dem Markt
10 sind, ist deren Entwicklung bei weitem nicht abgeschlossen. Man hat bei den bisherigen Entwicklungen vorwiegend Wert auf einen stabilen Betrieb gelegt, nicht aber auf eine höchste Ausbeute an Ionen. Eine gute Elektrosprüh-Ionenquelle liefert maximal etwa 100 000 Ionen pro Sekunde im Vakuum ab. Lenkt man den Sprühstrahl direkt auf den Kapillareinlass, so lässt sich kurzzeitig ein zehn- bis dreißigmal höherer Ionenstrom beobachten, der aber inner-
15 halb kurzer Zeit abfällt und bald ganz aufhört. Ein Reinigen des Kapillareinlasses bringt den Ionenstrom wieder hoch, wenn auch nicht wieder auf den maximalen Wert, aber er fällt alsbald wieder ab. Es sind Anzeichen für Aufladungen der Metalloberflächen im Eingangsbereich und selbst im Vakuumbereich zu beobachten. Der Aufprall von Ionen auf eine saubere Metalloberfläche kann nur bei übergroßen Mengen an schweren Ionen zu Aufladungen führen.
20 Daher müssen entweder feinste Tropfen im Spiele sein, die trotz des heißen Gases im Gegenstrom die Metalloberfläche erreichen, dort kondensieren und trotz hoher Oberflächentemperatur verbleiben. Möglicherweise ist dabei eine Polymerisierung der Flüssigkeiten durch aufprallende, reaktive Ionen beteiligt. Oder die Oberflächen, beispielsweise um die Eingangsöffnung der Transferkapillare herum, werden in einem sehr großem Maße mit Analytationen belegt. Aufladungen an Oberflächen können nur bei Belegungsdicken mit mindestens dem Zehnfachen einer monomolekularen Belegung auftreten, da dünnere Schichten die Ladungen ableiten können. Eine solche Belegung erfordert mindestens etwa 10 Picomol Analytsubstanz pro Quadratmillimeter. Diese Werte könnten innerhalb von Stunden nur dann erreicht werden, wenn die Ionenführung extrem ungünstig ist und die überwiegende Anzahl von Ionen gar
30 nicht in die Öffnung der Transferkapillare eingesaugt wird.

Der kurzfristig einstellbare hohe Ionenstrom zeigt jedenfalls, dass im Prinzip sehr viel mehr Ionen ins Vakuum des Massenspektrometers gelangen können, als es bei den üblichen Sprüh-
ionenquellen der Fall ist. Es ist somit nicht die vielfach befürchtete Raumladungsbegrenzung in der Transferkapillare, die den Ionenfluss begrenzt. Es ist auch ein Verfahren bekannt
35 geworden, wie die Ionen in der Transferkapillare zur Vermeidung von Ionenverlusten hydrodynamisch fokussiert werden können (J. Franzen, US 5,736,740).

Aufgabe der Erfindung

Es ist Aufgabe der Erfindung, aus den Ionisierungswolken der Ionisierungsverfahren an Atmosphärendruck weit mehr Ionen als bei üblichen Elektrosprühionenquellen stabil ins Vakuum des Massenspektrometers zu überführen. Die Apparaturen und Verfahren sollen in
5 weiten Teilen sowohl für Sprühverfahren wie auch für Laserdesorptionsverfahren verwendbar sein. Es ist das Ziel, in optimalen Phasen der Substanzlieferung (beispielsweise in chromatographischen Peaks) etwa fünf bis zehn Millionen Analytionen pro Sekunde ins Vakuum des Massenspektrometers bringen zu können.

Kurze Beschreibung der Erfindung

Es ist der Grundgedanke der Erfindung, die Ionen aus der Ionisierungswolke durch eine gut fokussierende Führung nach den Grundsätzen der Ionenmobilität direkt in das Zentrum des Saugtrichters vor dem Eingang der Transferkapillare zu bringen und gegebenenfalls die
10 Tröpfchen der Sprühverfahren durch eine räumlich und zeitlich wesentlich längere Führung als in üblichen Quellen im heißen Gasstrom sicher zu trocknen. Die Ionen (und gegebenenfalls die geladenen Tröpfchen) werden dabei durch elektrische Felder nach den Bewegungsge-
15 setzen der Ionenmobilität über eine relativ lange Strecke durch ein Schutz- oder Trocknungsgas hindurch unter Anwendung einer guten Fokussierung dem Eingang der Kapillare zugeführt. Diese fokussierende Führung durch ein Schutzgas wird in einem geeignet geformten Driftrohr erreicht, in dem ein Potentialgefälle aufrechterhalten wird. Die Ionen migrieren bei
20 einem Druck, der in der Größenordnung des Atmosphärendrucks liegt, genau entlang den elektrischen Feldlinien. Leichte Abweichungen davon treten nur durch Diffusionsprozesse (Braunsche Molekularbewegung) oder durch Raumladungsabstoßung auf. Dadurch lässt sich eine praktisch verlustfreie Führung der Ionen aus einer ausgedehnten Ionisierungswolke in den kleinen Saugtrichter vor der Eingangsöffnung der Transferkapillare erreichen.

Das Schutz- oder Trocknungsgas soll saubere Verhältnisse für die Ionenmigration liefern, keine weitere Reaktionen der Ionen zulassen, und als Überführungsgas zum Massenspektrometer durch die Transferkapillare hindurch dem Massenspektrometer keinen zusätzlichen
25 Schmutz zuführen. Für Sprühverfahren zur Ionisierung kann das Trocknungsgas zur Förderung der Tröpfchenverdampfung heiß sein, es werden üblicherweise Temperaturen bis zu 300
30 Grad Celsius angewandt, insbesondere, um einem Einfrieren der Tröpfchen zu begegnen.

Vor der Eingangsöffnung der Kapillare entsteht durch den Gasfluss in der Transferkapillare ein Saugtrichter. Die Ionen, die gezielt durch Ionenmobilität in diesen Saugtrichter vor dem Kapillareneingang geführt worden sind, werden dabei durch Gasreibung mitgerissen. Der
35 Radius desjenigen Teils des Saugtrichters, aus dem Ionen mitgerissen werden, hängt vom Gasstrom in der Kapillare und von der Größe der Ionen ab, da schwere Ionen wegen ihres größeren Querschnitts leichter auch gegen schwach andersgerichtete elektrische Felder

mitgerissen werden. Für die interessierenden Analytionen im Massenbereich von etwa 500 bis 4000 atomaren Masseneinheiten beträgt der Durchmesser des mitreißenden Saugtrichters etwa vier Millimeter, bezogen auf übliche Transferkapillaren mit 500 Mikrometern innerem Durchmesser und etwa 150 Millimeter Länge. In der Eingangsöffnung der Transferkapillare beträgt die Gasgeschwindigkeit etwa 150 Meter pro Sekunde. Im Saugtrichter herrscht zwei Millimeter von der Eingangsöffnung entfernt eine Gasgeschwindigkeit von etwa 1,5 Metern pro Sekunde. Die Ionenmobilitätsgeschwindigkeiten der Ionen liegen größenordnungsmäßig bei etwa einem Meter pro Sekunde unter der Wirkung eines elektrischen Feldes von 10 Volt pro Millimeter.

Es ist jedoch zu befürchten, dass die Ionen aus den achsenfernen Randbezirken des Saugtrichters, die beim Mitreißen starke radiale Geschwindigkeitskomponenten erhalten, die Innenrandbezirke der Eingangsöffnung berühren können, sich so entladen und aus dem Prozess ausscheiden. Es ist daher anzustreben, die Ionen in die achsennahen Bezirke des Saugtrichters zu führen, etwa in einen Bezirk von etwa zwei Millimeter Durchmesser.

Es ist des Weiteren zweckmäßig, die Eingangsöffnung der Transferkapillare mit einem kleinen gerundeten Trichter zu versehen, um den Gasfluss rasch zu einer laminaren Strömung werden zu lassen. Scharfe Ecken an der Eingangsöffnung führen zu Turbulenzen, und diese Turbulenzen führen zu Ionenverlusten. Es ist auch zweckmäßig, die Transferkapillare aus Hochwiderstandsmaterial zu fertigen, um Aufladungen der inneren Oberfläche zu vermeiden.

Im Massenspektrometer werden Ionen und Schutzgas mit bekannten Mitteln getrennt; die Ionen werden dem Analysator zugeführt.

Die Führung der Ionen und die Trocknung der Tröpfchen erfolgt zweckmäßigerweise in einem Rohr oder in einem Kanal gegen den Strom des Trocknungsgases. In diesem Driftrohr wird, wie in Ionenmobilitätsspektrometern üblich, durch geeignete Maßnahmen ein Potentialgradient hergestellt, der die Ionen durch das Gas zieht. Durch eine Ausbildung gekrümmter Äquipotentialkurven im Driftrohr (anders als in üblichen Ionenmobilitätsspektrometern) können die Bahnen der Ionen (und der geladenen Tröpfchen bis zu deren vollständiger Trocknung) zur Achse hin fokussiert und genau in das Zentrum des Saugtrichters geführt werden.

Das Driftrohr kann aus isolierenden Teilstücken mit zwischengebauten Ringelektroden aufgebaut sein, wie es für Ionenmobilitätsspektrometer üblich ist. Es kann das Driftrohr aber auch aus Widerstandsmaterial gefertigt sein, beispielsweise aus Widerstandskeramik, mit dem dann kontinuierliche Potentialverläufe erzielt werden können.

Die Ausbildung gekrümmter Äquipotentialkurven kann durch einen anwachsenden Potentialgradienten im Driftrohr erzeugt werden. Ein Region mit hohem Potentialgradienten beult sich immer in eine Region mit niedrigerem Potentialgradienten hinein aus. Wird ein konisches

Driftrohr aus Widerstandsmaterial mit gleicher Wandstärke, also wachsendem Widerstand pro Längeneinheit zum dünneren Ende des Konus hin, verwendet, so ergeben sich automatisch solche günstigen Verhältnisse mit gekrümmten Äquipotentialflächen. Das Gleiche gilt für ein konisches Driftrohr aus isolierendem Material, das aber mit einer Widerstandsschicht gleicher Dicke belegt ist.

Der Kopfbereich der Transferkapillare, der in das Driftrohr ragt, muss zu einem kleinen Radius gerundet sein, um hier die elektrischen Feldlinien eng zu konzentrieren. Günstig ist eine etwa parabelförmige oder halbellipsenförmige Ausbildung, die aber einen ebenfalls gerundeten Eingang in die Transferkapillare hinein trägt.

Ein konisch oder trompetenförmig geformtes Driftrohr kann nahe an der Eingagskapillare eine höhere Gasgeschwindigkeit erzeugen als weiter weg, dadurch können größere Tröpfchen im Gebiet geringer Strömung zurückgehalten werden, bis sie durch Verdunstung kleiner geworden sind und den Widerstand des entgegenströmenden heißen Gases überwinden können. Die laminare Gasströmung im Driftrohr fokussiert solche Tröpfchen hydrodynamisch zur Achse hin.

Das Driftrohr zur Führung der Ionen braucht nicht gerade zu sein: es kann mäanderförmig gefaltet oder helixförmig aufgewickelt sein. Insbesondere können mehrere Driftrohre verwendet werden, die einander folgen. Dabei können aufeinanderfolgende Rohrstücke jeweils winklig zueinander stehen. Die Ionen können durch entsprechend geformte elektrische Felder aus einem Rohrstück relativ verlustfrei in das nächste Rohrstück überführt werden.

Das Driftrohr soll am Eingang nahe der Ionisierungswolke mit einem ausgebuchteten Gitter versehen sein, um die Ionen (und gegebenenfalls die restlichen geladenen Tröpfchen) anzuziehen und sofort zur Achse des Driftrohrs hin zu lenken. Günstig ist die Form einer Kugellotte, beispielsweise einer Halbkugel. Das Gitter liegt auf einer leicht anziehenden Spannung für die Ionen und geladenen Tröpfchen der Ionisierungswolke. Eine Sprühkapillare kann so angeordnet sein, dass größere Tröpfchen durch ihre Trägheit an diesem ausgebeulten Gitter vorbeifliegen und nicht in das Driftrohr eintreten.

Durch zwei aufeinanderfolgende, konische Driftrohre mit kugelförmigen Gittern lässt sich eine extreme Fokussierung der Ionenmigration erreichen. Diese Fokussierung wird nur durch die Diffusion und durch Raumladungsabstoßung eingeschränkt.

Die Raumladungsabstoßung im Treck der Ionen längs des Migrationsweges bewirkt, dass die leichten Ionen, beispielsweise die durch Tröpfchenverdampfung in Überzahl gebildeten H^+ -Ionen und H_3O^+ -Ionen, nach außen getrieben werden, da sie mobiler sind als die schweren Ionen. Werden die schweren Ionen bevorzugt in die Transferkapillare hinein mitgerissen, so stoßen die leichten Ionen bevorzugt auf die Außenbereiche der Transferkapillare um die

Eingangsöffnung herum auf. Diese Ionen führen nicht zu Oberflächenaufladungen, da ihre Entladung zu flüchtigen Gasen führt.

Werden dem Trocknungsgas, das in das Driftrohr einströmt, Teilchen anderer Polarität zugemischt, so können die leichten Ionen im Außenbereich des Ionenmigrationsfadens auch teilweise neutralisiert werden. Die leichten Ionen können aber auch durch besondere Ringelektroden vor der Eingangsöffnung der Transferkapillare abgesaugt werden. Die Beseitigung eines großen Teils der leichten Ionen verhindert eine zu schnelle Sättigung der Aufnahmekapazität der Transferkapillare durch zu starke Raumladung im Gasstrom.

Für die Analyse positiver Ionen können dem Trocknungsgas Elektronen beigemischt werden, die bevorzugt die leichteren Ionen neutralisieren. Diese Elektronen können beispielsweise als Photoelektronen erzeugt werden, indem der metallische Bereich des Kopfes der Transferkapillare um die Eingangsöffnung herum mit einem UV-Laser beschossen wird.

Werden beim Sprühen keine Tröpfchen als Ausreißer mit besonderer Größe gebildet, so kann man den Sprühstrahl auch direkt auf das halbkugelförmige Gitter am Eingang des Driftrohres richten. Je kleiner der Querschnitt der Ionisierungswolke ist, aus dem die Ionen herausgezogen werden, um so kleiner ist der Querschnitt des Ionentrecks vor dem Saugtrichter. Die Kapillaren für das Nanosprühen kann man auf jeden Fall so anordnen, dass sie genau in der Achse des Driftrohres auf die Öffnung des Driftrohres zu sprühen. Auch die Bewegung der Ionisierungswolke des API-MALDI wird zweckmäßigerweise auf dieses Gitter zu gerichtet.

Die in der Ionisierungswolke enthaltenen neutralen Analytmoleküle können zur Erhöhung der Ionenausbeute durch Zusatzmaßnahmen ionisiert werden, besonders bei solchen Substanzklassen, bei denen die originäre Ionisierungsmethode nicht besonders greift. Bekannt sind APCI durch eine chemische Ionisierung durch Primärionen, die durch eine Corona-Entladung erzeugt werden, und APPI, wobei durch eine UV-Lampe zusätzlich Photoionisierung erzeugt wird. Es kann aber auch, wie bei Ionenmobilitätsspektrometern üblich, eine Elektronenquelle eingesetzt werden, beispielsweise durch eine ^{60}Ni -Folie, die als Betastrahler arbeitet. Die Elektronen können auch durch UV-Strahlung oder durch Röntgenstrahlung ausgelöst werden, bedürfen aber dann einer hohen Beschleunigungsspannung. Die Ionisierung der Analytmoleküle erfolgt dann durch eine Kette von Ionen-Molekül-Reaktionen, also letztendlich durch chemische Ionisierung. Alle diese Maßnahmen sind insbesondere auch für Ionisierungswolken geeignet, die durch Laserdesorption erzeugt wurden. Die Ionenausbeute kann weiter durch die Zuführung von Mediator-Substanzen erhöht werden. Diese Substanzen lassen sich durch eine dieser Maßnahmen besonders gut ionisieren und reagieren dann durch Ionen-Molekül-Reaktionen mit den Analytmolekülen, um diese zu ionisieren; es handelt sich hier um eine Zwischenstufe der chemischen Ionisierung. Für Ionisierungswolken aus Laserdesorptionen können die Matrixmoleküle eine solche Mediator-Rolle für die Photoionisierung übernehmen, da die Matrixmoleküle so ausgewählt sind, dass sie UV-Strahlung absorbieren.

Beschreibung d r Abbildungen

Abbildung 1 zeigt ein Schema einer Apparatur nach dieser Erfindung, die mit einer Ionisierung in einer Sprühwolke arbeitet. Die Sprühkapillare (1) erzeugt eine Tröpfchenwolke (2), die hier die Ionisierungswolke bildet. Eine optional vorhandene Corona-Nadel (3) kann Primärionen für eine chemische Ionisierung der Moleküle und Tröpfchen in der Ionisierungswolke liefern. Eine ebenfalls optionale UV-Lampe (4) kann für eine Photoionisation eingeschaltet werden. Die hier gitterförmige Elektrode (5) kann auf eine Spannung gelegt werden, die an der Spitze der Sprühkapillare (1) die zum Elektrosprühen notwendige Potentialdifferenz erzeugt. In der Ionisierungswolke (2) wird dann eine Wolke aus Ionen und geladenen Tröpfchen erzeugt. Die gitterförmige Elektrode (6) befindet sich gegenüber der Elektrode (5) auf einer leicht ionenanziehenden Spannung. Dadurch werden Ionen und geladene Tröpfchen der gewünschten Polarität aus der Sprühwolke heraus zu diesem Gitter (6) hin gezogen; sie durchdringen das Gitter und werden im Inneren des Ionenmobilitätsrohrs (7) durch schwache elektrische Felder fokussierend zur Transferkapillare geleitet. Dabei halten sie sich im entgegenströmenden heißen Trocknungsgas auf, das um die Transferkapillare (8) herum in Richtung (9) in das Driftrohr (7) eingelassen wird.

Abbildung 2 zeigt die Äquipotentialflächen im Inneren des Driftrohrs. Das Driftrohr besteht aus einem Widerstandsmaterial, beispielsweise aus einer Widerstandskeramik. Das Potential im Inneren des Driftrohrs wird durch Spannungszuführungen (10) am Eingangsgitter für das Driftrohr, (11) für den Rohranfang, (12) für das Rohrende und (13) für die oberflächlich metallisierte Transferkapillare aufrechterhalten. Da die Wandquerschnittsfläche zur Transferkapillare hin kleiner wird, steigt hier der Widerstand pro Längeneinheit an und liefert ein nichtlinear ansteigendes Potential, das die gekrümmten Äquipotentialflächen im Inneren erzeugt. Dieses ansteigende Potential wird durch die enger aneinander rückenden Äquipotentialflächen angedeutet.

Abbildung 3 zeigt die elektrischen Feldlinien im Inneren des konischen Driftrohrs (7), längs der die Ionen und geladenen Tröpfchen zum elliptisch gerundeten Kopf der Transferkapillare (8) driften. Man sieht, dass die Ionen aus dem Mittelbereich des halbkugeligen Eingangsgitters (im getönten Bereich) durch die Form des elektrischen Feldes zwangsläufig in das Zentrum des Saugtrichters vor dem Eingang der Transferkapillare geführt werden. Hier werden sie mit umgebenden Gas automatisch angesaugt und in das Vakuum des Massenspektrometers überführt.

Abbildung 4 zeigt eine optimale Form des Kopfes der Transferkapillare mit angedeutetem Saugtrichter. Die gerundete Form der Eingangsöffnung sorgt für eine möglichst durchgehende laminare Strömung vom Saugtrichter bis in die Kapillare hinein.

Abbildung 5 stellt eine Apparatur für die matrix-unterstützte Laserdesorption und Ionisierung an Atmosphärendruck (API-MALDI) dar. Die Probenpräparationen befinden sich auf der

76

Probenträgerplatte (20), die durch eine bewegbare Montage alle Probenpräparationen in den Fokus des durch den Laser (23) und den Spiegel (24) gebildeten Laserstrahls (25) bewegen kann. Durch einen Schild (22) mit Zuleitung für ein Führungsgas (21) wird die durch den Laserschuss gebildete Ionisierungswolke (2) in Richtung auf das Gitter (6) zu bewegt. Die Wolke passiert dabei einen Ring aus einer ^{60}Ni -Folie, deren Elektronen die Moleküle in der Wolke zusätzlich ionisieren. Durch eine Kette von Ionisierungen werden letztendlich die energetisch dafür bevorzugten Analytmoleküle chemisch ionisiert, wie es schon von Ionenmobilitätsspektrometern bekannt ist. Durch den Führungsschild (22) kann außer Führungsgas (meist sauberer Stickstoff) auch ein Mediator-Gas zugeführt werden, das bei der chemischen Ionisierung hilft. Statt der Elektronenstoßionisierung kann auch eine Photoionisierung durch eine (hier nicht gezeigte) UV-Lampe verwendet werden. Auch hier hilft der Mediator bei der chemischen Ionisierung.

Besonders günstige Ausführungsformen

Eine günstige Ausführungsform für ein Sprühverfahren zur Ionisierung an Atmosphärendruck ist in den Abbildungen 1 bis 3 wiedergegeben. Die vor der Sprühkapillare (1) in der Ionisierungswolke (2) gebildeten geladenen Tröpfchen und Ionen werden von einem schwachen elektrischen Feld zwischen den Elektrodengittern (5) und (6) zu dem halbkugeligen, sehr transparenten Gitter (6) hingezogen. Aus dem Driftrohr (7) strömt dabei heißes Trocknungsgas aus, vorzugsweise reiner Stickstoff, und trocknet einen guten Teil der Tröpfchen, bevor sie das Gitter (6) erreichen. Das Trocknungsgas, das dem Driftrohr zugeführt wird, ist vorgeheizt und hat, wie üblich, Temperaturen zwischen 120 und 300 Grad Celsius. Die restlichen Tröpfchen und die bereits trockenen Ionen erreichen das Gitter (6) in seinem zentralen Teil, treten dort hindurch, und migrieren gegen die Strömung des Trocknungsgases im Zentrum des Driftrohrs auf die Transferkapillare zu. Dabei trocknen die restlichen Tröpfchen.

Beim Trocknen der Tröpfchen werden sehr viele leichte Ionen wie H_3O^+ oder H_5O_2^+ gebildet. Befinden sich in der Sprühflüssigkeit auch organische Lösemittel, so werden auch Ionen dieser Lösemittelmoleküle gebildet. Diese leichten Ionen begleiten die schwereren Ionen der Analytsubstanzen.

Im Inneren des Driftrohres bildet sich ein Treck von migrierenden Ionen, die genau den in Abbildung 3 gezeigten Feldlinien zu folgen versuchen. Das exakte Migrieren längs der Feldlinien wird nur durch zwei Effekte gestört: Die Diffusionsbewegung im heißen Gas, und die gegenseitige coulombsche Abstoßung der Ionen, die auch Raumladungsabstoßung genannt wird. Beide Effekte wirken sehr viel stärker auf leichte Ionen als auf schwere, weil die leichteren Ionen viel mobiler sind. Ihre Diffusionsgeschwindigkeit ist höher. Bei gleicher coulombscher Kraft weichen die leichten Ionen schneller aus als die schweren. Beide Effekte führen dazu, dass sich die leichten Ionen im Außenraum des Ionentrecks ansammeln, und dort auch durch ihre höhere Mobilität schneller zur Transferkapillare migrieren.

Als Transferkapillaren werden üblicherweise Glas- oder Metallkapillaren mit etwa 500 Mikrometer innerem Durchmesser und etwa 150 Millimeter Länge verwendet. Glaskapillaren sind etwa sechs Millimeter dick und an beiden Enden außen metallisiert. Sie haben den Vorteil, die Ionen auch gegen ein elektrisches Potential von einigen Kilovolt ins Vakuum einer ersten Pumpstufe des Massenspektrometers transportieren zu können. Die Transferkapillaren saugen ungefähr zwei Liter Gas pro Minute ins Vakuum. Es ist vorteilhaft, wenn die Metallisierung am Eingangsende als abnehmbare Metallkappe ausgebildet ist, die sich leicht auswechseln lässt.

Durch das Ansaugen von etwa 30 Millilitern des heißen Trocknungsgases pro Sekunde entsteht ein Saugtrichter vor dem Eingang der Transferkapillare, in dem bereits erheblich Strömungsgeschwindigkeiten herrschen. Das strömende Gas reisst hier durch Gasreibung die Ionen mit, auch wenn die elektrischen Feldlinien in andere Richtung weisen. Dabei werden schwere Ionen leichter mitgerissen als leichte, da der Querschnitt der schweren Ionen größer ist. Für die interessierenden Analytionen im Massenbereich von etwa 500 bis 4000 atomaren Masseneinheiten beträgt der Durchmesser des mitreißenden Saugtrichters etwa drei Millimeter. Leichte Ionen höherer Mobilität können eher den elektrischen Feldlinien folgen, sie werden daher leichter auf die Metallisierung der Transferkapillare um den Eingang herum aufschlagen, hier entladen werden, und als Neutralgasmoleküle ihres Weges ziehen.

Der Kopf der Transferkapillare hat nach dieser Erfindung um die Eingangsöffnung herum einen möglichst kleinen Radius, um die Feldlinien hier auf sich zu ziehen und möglichst stark auf das Zentrum des Saugtrichters hin zu bündeln. Dadurch wird der Treck der Ionen mit den schweren Ionen im Zentrum durch die elektrischen Feldlinien genau in das Zentrum des Saugtrichters geführt. Die schweren Ionen werden überwiegend mitgerissen und ins Vakuum des Massenspektrometers überführt. Andererseits ist es günstig, die Eingangsöffnung als trompetenförmigen Trichter auszubilden, um eine laminare Strömung vom Saugtrichter bis in die Kapillare hinein zu erhalten. Diese beiden Forderungen stehen zueinander im Widerspruch. Ein Kompromiss ist in Abbildung 4 gezeigt, wobei die elektrischen Feldlinien auf den gebogenen Vorderrand gebündelt werden.

Die zunehmend engere Bündelung der elektrischen Feldlinien im Inneren des Driftrohrs und damit die Fokussierung der Bahnen des Ionentrecks wird durch die Ausbildung gekrümmter Äquipotentialkurven im Driftrohr bewirkt. Diese Ausbildung gekrümmter Äquipotentialkurven kann durch einen anwachsenden Potentialgradienten im Driftrohr erzeugt werden, wie in Abbildung 2 gezeigt. Wird ein konisches Driftrohr aus Widerstandsmaterial mit gleicher Wandstärke, also wachsendem Widerstand pro Längeneinheit zum dünneren Ende des Konus hin, verwendet, so ergeben sich automatisch solch günstigen Verhältnisse mit gekrümmten Äquipotentialflächen und konisch immer enger zulaufenden elektrischen Feldlinien, wie sie in

Abbildung 3 dargestellt sind. Das Gleiche gilt für ein konisches Driftrohr aus isolierendem Material, das aber mit einer Widerstandsschicht gleicher Dicke belegt ist.

Das konisch geformte Driftrohr hat dabei einen weiteren positiven Effekt: es erzeugt nahe an der Eingagskapillare eine höhere Gasgeschwindigkeit als weiter weg. Größere Tröpfchen, die eine stärkere Reibung erfahren, können sich im langsamer entgegenströmenden Gas im weiteren Teil des Konus so lange halten, bis sie durch Abnahme ihrer Tröpfchengröße den Widerstand des stärkeren Gasflusses im dünneren Teil des Konus überwinden können. Dieses Aufhalten von Tröpfchen gilt aber nur bei sehr hohen Flüssen an Trocknungsgas.

Die Ionisierung der gelösten Analytmoleküle kann durch das originäre Elektrosprühen ohne oder mit Unterstützung des Sprühens durch ein Sprühgas erfolgen, aber auch durch Photoionisierung oder chemische Ionisierung der im Sprühnebel verdampften Moleküle oder Mischformen davon.

Eine schon längere Zeit gebräuchliche Form der Ionisierung ist APCI (atmospheric pressure chemical ionization) mit einer Erzeugung der Primärionen durch eine Corona-Entladung an der Spitze einer elektrisch hochgespannten Nadel. Es werden hier zunächst Ionen des Umgebungsgases erzeugt, also in der Regel Stickstoff-Ionen. Diese reagieren sofort mit selbst geringsten Beimischungen von Wassermolekülen unter schlussendlicher Bildung von H_3O^+ -Ionen, die als protonierendes Reagenz für die Ionisierung der Analytmoleküle dienen.

Bisher für die Massenspektrometrie unbekannt ist die chemische Ionisierung an Atmosphärendruck durch Primärionen, die durch Elektronenstoß erzeugt werden. Durch Folien mit betastrahlendem radioaktiven Material, beispielsweise ^{60}Ni , aber auch durch röntgenstrahl- oder UV-Strahl-erzeugte Elektronen mit Energien von einigen Kiloelektronenvolt, können Primärionen aus Umgebungsgas gebildet werden, die dann wiederum, wie oben beschrieben, protonierende Sekundärionen bilden, die ihrerseits die Analytionen ionisieren. Diese Art der Ionenerzeugung ist von Ionenmobilitätsspektrometern her wohlbekannt.

Aber auch die Photoionisierung muss nicht nur direkt, sondern kann auch über den Umweg der chemischen Ionisierung eingesetzt werden. Wird beispielsweise dem Sprühgas eine Mediator-Komponente beigemischt, wie etwa Benzol, Toluol oder Xylol, die sich einerseits wegen ihrer Chromophoren durch Photoionisierung sehr leicht ionisieren lässt, und die andererseits leicht für die protonierende Ionisierung eingesetzt werden kann, so können diese Mediator-Ionen wiederum zur chemischen Ionisierung der Analytmoleküle dienen.

Die Ionisierung durch matrix-unterstützte Laserdesorption an Atmosphärendruck (API-MALDI) besteht darin, feste Probenpräparationen auf einem Probenträger, die die Analytmoleküle in eine Matrix eingebettet tragen, durch Laserbeschuss in die Dampfform zu überführen und dabei einen kleinen Teil der Analytmoleküle zu ionisieren. Jeder Laserlichtschuss erzeugt eine Ionisierungswolke. Für die Ionisierung ist es günstig, durch radial unter einem Schild

zugeführtes Führungsgas eine langsame Bewegung der Ionisierungswolke vom Probenenträger weg zu erzeugen. Dabei können zusätzlich Analytmoleküle durch Matrixionen ionisiert werden. Es mögen bei MALDI an Atmosphärendruck so mehr Analytmoleküle ionisiert werden, als bei demselben Verfahren im Vakuum, jedoch ist auch hierdurch die Ausbeute an Analytionen nicht besonders hoch, gemessen an der Anzahl der vorhandenen Analytmoleküle. Es ist daher vorteilhaft, auch hier die Ausbeute an Analytionen durch chemische Ionisierung oder Photoionisierung zu erhöhen.

So kann beispielsweise die lasererzeugte Wolke durch einen Folienring mit betastrahlendem Material geführt werden, wie in Abbildung 5 gezeigt. Oder die Wolke kann mit einer UV-Lampe bestrahlt werden. Es können der Wolke durch Zumischung zum Führungsgas besondere Mediator-Substanzen, wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol, beigefügt werden, die zunächst mit hoher Ausbeute ionisiert werden und eine Protonierung der Analytmoleküle erleichtern. Die radiale Zuführung des Führungsgases und der zusätzlichen Mediator-Substanzen kann beispielsweise, wie in Abbildung 5 sichtbar, durch eine abdeckende Ringblende vorgenommen werden, durch deren zentrale Öffnung hindurch der Laserstrahl die Desorption vornimmt und durch die die entstehende Wolke entweicht.

Die vielversprechende Art der chemischen Ionisierung mit einer Mediator-Substanz wird heute noch nicht eingesetzt. Sie kann ebenfalls bei der chemischen Ionisierung durch Elektronenstoß eingesetzt werden.

Das Driftrohr kann aus einer coaxial angeordneten Menge von Ringelektroden mit isolierenden Abstandsstücken aus Keramik aufgebaut sein, wie es für Ionenmobilitätsspektrometer üblich ist. Es kann das Driftrohr aber auch aus Widerstandsmaterial gefertigt sein, beispielsweise aus Widerstandskeramik, mit dem dann kontinuierliche Potentialverläufe erzielt werden können. Auch ein oberflächlich aufgetragener Film aus Widerstandsmaterial ist anwendbar. Wenn ein Spannungsgefälle im Rohr von etwa 100 Volt erzeugt werden soll, so muss der Gesamtwiderstand mindest einige Kiloohm betragen, um die Heizleistung nicht zu hoch machen. Es können aber höhere Spannungsabfälle angewandt werden. Das Driftrohr kann aber durchaus eine Heizung mit einigen Watt vertragen.

Das Driftrohr zur Führung der Ionen braucht nicht gerade zu sein: mit einigem Geschick für die Führung der elektrischen Kraftlinien kann es auch mäanderförmig gefaltet oder helixförmig aufgewickelt werden. Insbesondere können mehrere Driftrohre verwendet werden, die einander folgen. Die Ionen können durch entsprechend geformte elektrische Felder aus einem Rohrstück relativ verlustfrei in das nächste Rohrstück überführt werden und dabei an Fokussierung gewinnen. Dabei können aufeinanderfolgende Rohrstücke jeweils auch winklig zueinander stehen.

Das Driftrohr ist zweckmäßigerweise am Eingang nahe der Sprühionenwolke mit einem ausgebuchteten, sehr transparenten Gitter versehen, um die Ionen und geladenen Tröpfchen

anzuziehen und sofort zur Achse des Driftrohrs hin migrieren zu lassen. Günstig ist die Form einer Kugelkalotte, beispielsweise eine Halbkugel, wie in den Abbildungen 1 und 5 gezeigt. Das Gitter (6) liegt auf einer leicht anziehenden Spannung für die Ionen und geladenen Tröpfchen der Ionisierungswolke. Die Sprühkapillare kann so angeordnet sein, dass größere

5 Tröpfchen durch ihre Trägheit an diesem ausgebeulten Gitter vorbeifliegen und nicht in das Driftrohr eintreten. Es kann der Sprühstrahl aber auch auf dieses Gitter hin gerichtet sein, wenn die Bildung von größeren Tröpfchen verhindert werden kann. Besonders für Nanosprühnadeln ist die Richtung auf diese Gitter (6) zu eine bevorzugte Sprührichtung.

Durch zwei aufeinanderfolgende, konische Driftrohre mit jeweils ausgebuchteten Eingangsgit-

10 tern lässt sich eine extreme Fokussierung der Ionenmigration erreichen. Diese Fokussierung wird nur durch die Diffusion und durch Raumladungsabstoßung eingeschränkt.

Die Raumladungsabstoßung im Migrationsweg bewirkt, dass die leichten Ionen, beispielsweise die durch Tröpfchenverdampfung in Überzahl gebildeten H^+ -Ionen und H_3O^+ -Ionen, nach außen getrieben werden, da sie mobiler sind als die schweren Ionen. Werden die schweren

15 Ionen bevorzugt in die Transferkapillare hinein mitgerissen, so stoßen die leichten Ionen bevorzugt auf die Außenbereiche der Transferkapillare um die Eingangsöffnung herum auf. Diese Ionen führen nicht zu Oberflächenaufladungen, da ihre Entladung zu flüchtigen Gasen führt.

Werden dem Trocknungsgas im äußeren Bereich Teilchen anderer Polarität zugemischt, so

20 können die leichten Ionen auch teilweise neutralisiert werden. Für die Analyse positiver Ionen können dem Trocknungsgas Elektronen beigemischt werden, die bevorzugt die leichteren Ionen neutralisieren. Diese Elektronen können beispielsweise als Photoelektronen erzeugt werden, indem der metallische Bereich des Kopfes der Transferkapillare um die Eingangsöffnung herum mit einem UV-Laser beschossen wird.

Die leichten Ionen können aber auch durch besondere Ringelektroden vor der Eingangsöffnung der Transferkapillare abgesaugt werden. Die Beseitigung eines großen Teils der leichten Ionen verhindert eine zu schnelle Sättigung der Aufnahmekapazität der Transferkapillare durch zu starke Raumladung im Gasstrom.

Ansprüche

1. Apparatur zur Ionisierung von Analytmolekülen unter Atmosphärendruck für deren massenspektrometrische Analyse, mindestens bestehend aus einer Ionisierungseinrichtung, die eine Ionisierungswolke mit geladenen Teilchen erzeugt, und einer Transferkapillare zum Überführen der Ionen von Atmosphärendruck in das Vakuumsystem des Massenspektrometers,
dadurch gekennzeichnet, dass
zwischen der Ionisierungswolke und der Transferkapillare ein Driftrohr mit einem Schutz- oder Trocknungsgas angeordnet ist, in dem ein Potentialgefälle herrscht, das die geladenen Teilchen zur Eingangsöffnung der Transferkapillare migrieren lässt.
2. Apparatur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Sprühkapillare vorhanden ist, die durch Versprühen einer Lösung mit gelöstem Analyt die Ionisierungswolke bildet.
3. Apparatur nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Zuführung von Sprühgas das Versprühen pneumatisch unterstützt.
4. Apparatur nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Erzeugung eines starken elektrischen Feldes vor der Sprühkapillare vorhanden ist.
5. Apparatur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Pulslaser und eine optische Einrichtung vorhanden ist, die eine Ionisierungswolke durch Laserdesorption bilden kann.
6. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung vorhanden ist, der Ionisierungswolke andere gasförmige Substanzen zuzumischen.
7. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Nadel zur Erzeugung einer Corona-Entladung in der Nähe der Ionisierungswolke angeordnet ist.
8. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine UV-Lampe zur Photoionisierung in der Nähe der Ionisierungswolke angeordnet ist.
9. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Elektronenquelle in der Nähe der Ionisierungswolke angeordnet ist.
10. Apparatur nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektronenquelle eine betastrahlende Folie enthält.
11. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung vorhanden ist, die das Schutz- oder Trocknungsgas nahe der Transferkapillare in das Driftrohr einbringt.

12. Apparatur nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zum Heizen des Trocknungsgases vor dem Einbringen in das Driftrohr vorhanden ist.
13. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Driftrohr an der Wand mit vielen Elektroden versehen ist, die das Potentialgefälle im Driftrohr erzeugen.
14. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Driftrohr aus Widerstandsmaterial besteht oder mit einem solchen belegt ist, und dass eine Spannungsquelle eine Spannung liefert, deren Spannungsabfall am Widerstandsmaterial das Potentialgefälle erzeugt.
15. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Driftrohr konisch oder trompetenförmig geformt ist, wobei die weitere Öffnung zur Ionisierungswolke weist.
16. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Öffnung des Driftrohrs zum Sprühraum durch ein nach außen gewölbtes Gitter abgedeckt ist.
17. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Kopf der Transferkapillare parabelförmig oder ellipsenförmig mit kleinem Radius des eingeschriebenen Scheitelkreises gerundet ist.
18. Apparatur nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Kopf der Transferkapillare eine geglättete, leicht trichterförmige Öffnung aufweist.
19. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vorrichtung dem heißen Trocknungsgas geladene Teilchen beimischt, die einen Teil der im Sprühraum oder später im Driftrohr gebildeten Ionen neutralisiert.
20. Apparatur nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass ein UV-Strahler vorhanden ist, dessen Strahlung aus dem Kopf der Transferkapillare Photoelektronen auslöst, die zur Neutralisierung führen.
21. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Driftrohr mäanderförmig, spiralförmig, helixförmig oder sonst gebogen ist.
22. Apparatur nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Rohrstücke hintereinandergeschaltet sind, wobei die Rohrenden auch winklig zueinander stehen können.

23

23. Verfahren zur Ionisierung von Analytmolekülen an Atmosphärendruck unter Bildung einer Ionisierungswolke und der Überführung der Ionen in einer Transferkapillare von Atmosphärendruck in das Vakuumsystem des Massenspektrometers, dadurch gekennzeichnet, dass
5 die geladenen Teilchen aus der Ionisierungswolke mit Hilfe von bahnfokussierenden elektrischen Feldern durch ein Driftrohr mit einem sauberen Schutz- oder Trocknungsgas hindurch genau zur Eingangsöffnung der Transferkapillare migrieren.
24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Ionisierungswolke durch Versprühen einer Lösung mit gelöstem Analyt aus einer Sprühkapillare entsteht.
- 10 25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Versprühen durch ein Sprühgas pneumatisch unterstützt wird.
26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass ein starkes elektrisches Feld vor der Sprühkapillare geladene Tröpfchen in die Ionisierungswolke reisst.
27. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Ionisierungswolke durch
15 Beschuss mit Licht eines Puls lasers entsteht.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Ionisierungswolke andere gasförmige Substanzen beigemischt werden.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine Corona-Entladung in der Nähe der Ionisierungswolke Primärionen erzeugt, die über eine
20 Kette von Ionen-Molekül-Reaktionen zur chemischen Ionisierung der Analytmoleküle führen.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine UV-Lampe zur Ionisierung der Substanzen in der Ionisierungswolke beiträgt.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass eine
25 Elektronenquelle zur Ionisierung der Substanzen in der Ionisierungswolke beiträgt.
32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass eine betastrahlende Folie als Elektronenquelle dient.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Schutz- oder Trocknungsgas nahe der Transferkapillare in das Driftrohr eingebracht wird und das
30 Driftrohr in Richtung zur Ionisierungswolke durchströmt.
34. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Schutz- oder Trocknungsgas vor dem Einbringen in das Driftrohr aufgeheizt wird.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass dem heißen Trocknungsgas geladene Teilchen beigemischt werden, die einen Teil der im Sprühraum oder später im Driftrohr gebildeten Ionen neutralisieren.

36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass UV-Strahlung auf den Kopf der Transferkapillare gestrahlt wird und dort Photoelektronen auslöst, die zur Neutralisierung führen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Ionisierung von Analytmolekülen bei Atmosphärendruck durch Sprühen oder Laserdesorption mit Einwirkung von elektrischen Feldern, Primärionen, Photonen oder Elektronen und die effiziente Einfädelung der Ionen in das Massenspektrometer.

- 5 Die Erfindung besteht darin, das Gemisch aus Ionen und Tröpfchen, das sich im Raum vor der Sprühkapillare bildet, oder die Ionen aus einer Laserdesorptionswolke mit Hilfe konisch gebündelter elektrischer Feldlinien durch eine Rohrstrecke, die Schutz- oder Trocknungsgas enthält, genau in den Saugtrichter vor der Eingangsöffnung der Transferkapillare zum Massenspektrometer zu führen.

10

Abbildung 1

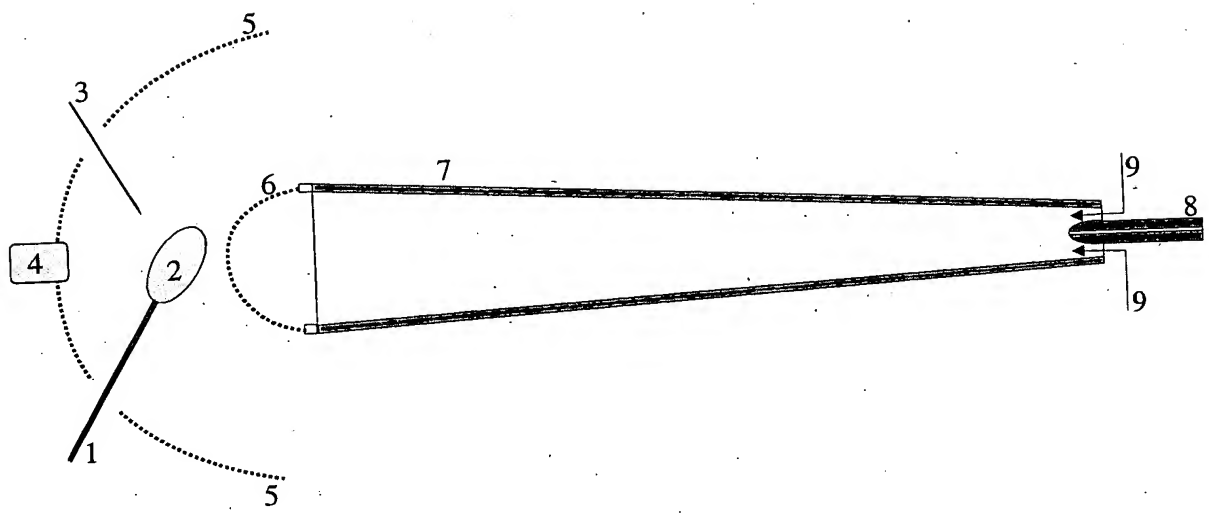
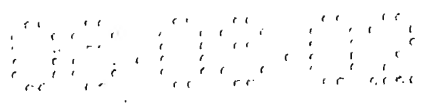


Abbildung 1

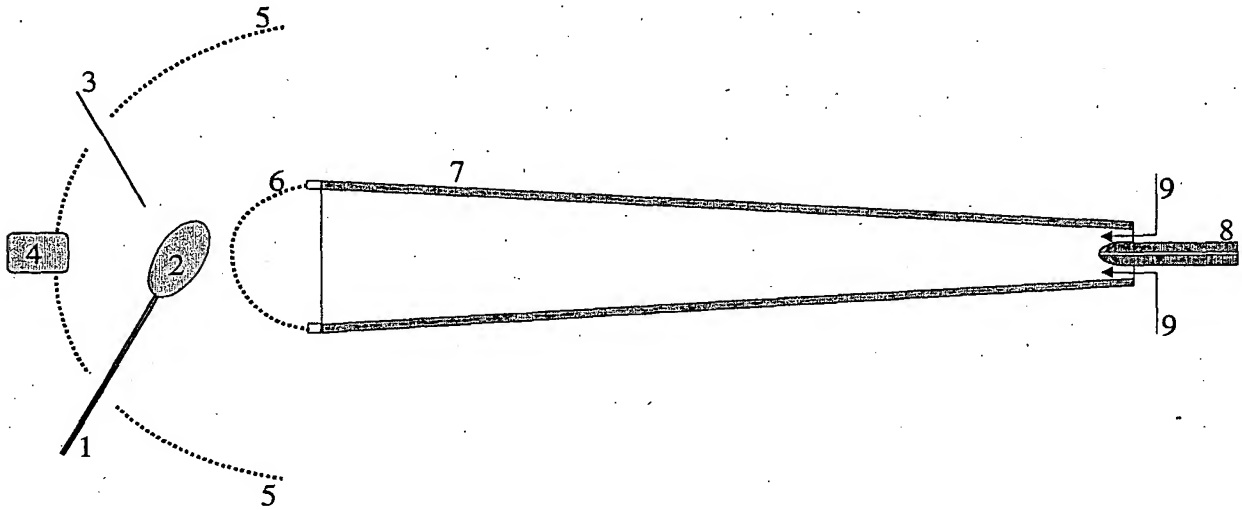


Abbildung 1

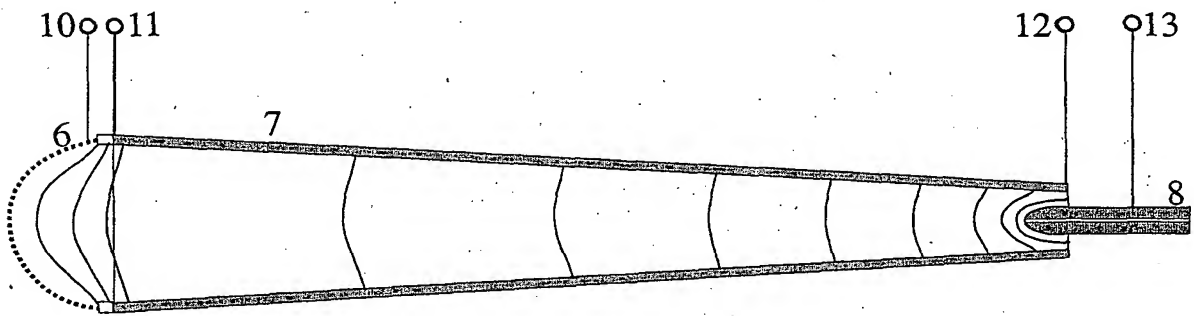


Abbildung 2

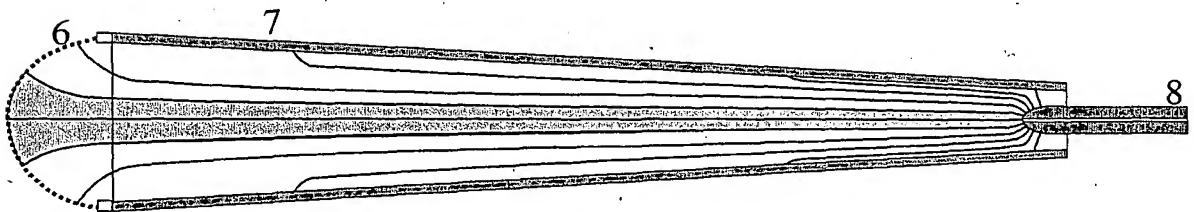


Abbildung 3

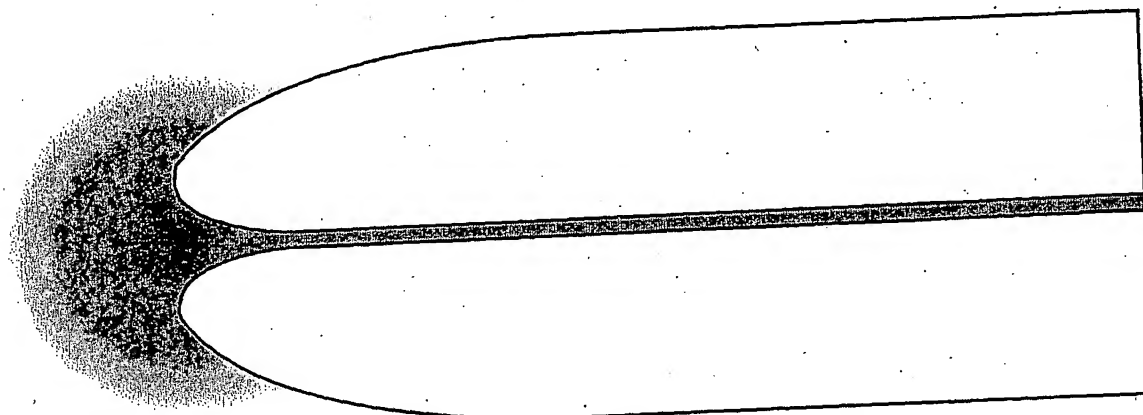


Abbildung 4

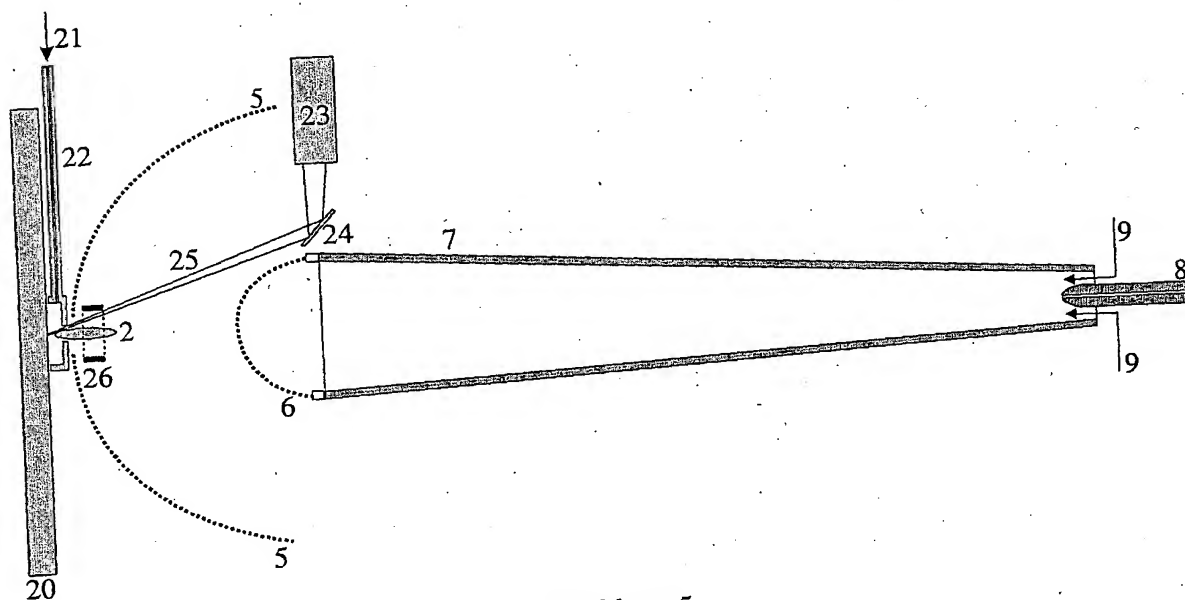


Abbildung 5